



تأثیر تجویز شیرخشت و کلوفیبرات بر زردی نوزادی

The effect of Purgative meinna and clofibrate on neonatal hyperbilirubinemia



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: ابوالفضل مهیار

کلمات کلیدی: زردی-شیرخشت- کلوفیبرات



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۹۸۳
عنوان فارسی طرح	تأثیر تجویز شیرخشت و کلوفیبرات بر زردی نوزادی
عنوان لاتین طرح	The effect of Purgative meinna and clofibrate on neonatal hyperbilirubinemia
کلمات کلیدی	زردی-شیرخشت- کلوفیبرات
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱

هیپر بیلیروبینمی در ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان پره ترم در هفته اول تولد دیده میشود. نوع غیر کونژوگه شایع ترین شکل بیماری بوده و میتواند منجر به صدمات غیر قابل برگشت نرولوژیک گردد (۱-۳). در این عارضه بیلیروبین غیر کونژوگه در مغز رسوب مینماید (۴، ۱). اگرچه

ضرورت انجام تحقیق

فتوترایی و تعویض خون دو روش اصلی درمان هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه میباشد ولی این دو اقدام بدون عارضه نمی باشند. همواره راه حلی در جهت کاهش زمان فتوترایی و یا جانشینی جهت این مسئله مورد نظر بوده است. در برخی گزارشات به تاثیر شیر خشت و محلول گلوکز خوراکی در درمان زردی اشاره شده است (۹,۱۰). در مطالعه فلاح و همکاران آمده است که استفاده از شیرخشت (Purgative meinna) به همراه فتوترایی باعث کاهش هرچه بیشتر بیلیروبین در مقایسه با فتوترایی تنها میشود (۹). (۹,۱۱,۱۲). در برخی گزارشات آمده است که تجویز کلوفیبرات با دوز ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg بصورت single dose به همراه فتوترایی باعث کاهش سریعتر سطح سرمی بیلیروبین و در نتیجه کاهش مدت زمان فتوترایی می گردد (۹,۱۱).

هدف کلی	تعیین اثر شیر خشت و کلوفیبرات بر زردی نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان بیمارستان قدس قزوین
خلاصه روش کار	این کار آزمائی بالینی تصادفی راندومایز شده بر روی ۶۰ نوزاد مبتلا به زردی انجام خواهد شد. بیماران بطور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شده و گروه اول فتوترپی گروه دوم به اضافه شیرخشت و گروه سوم به اضافه کلوفیبرات دریافت خواهند نمود.

اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
ابوالفضل مهیار	استاد راهنمای اول		تخصص	Abolfazl۴۳@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	تعیین اثر شیر خشت و کلوفیبرات بر زردی نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان بیمارستان قدس قزوین
پیشینه طرح	در مطالعه فلاح و همکاران آمده است که استفاده از شیرخشت (Purgative meinna) به همراه فتوترایی باعث کاهش هرچه بیشتر بیلیروبین در مقایسه با فتوترایی تنها میگردد (۸). شیرخشت (Purgative meinna) در طب سنتی ایرانی به عنوان یک ملین، ضد صفرا و تونیک برای کبد مصرف شده و رنگ سفید مایل به زرد و طعم شیرین دارد. این ماده از گیاهان جنس <i>Cotoneaster spp</i> از خانواده <i>Rosaceae</i> گرفته میشود (۸,۹,۱۲-۱۳). در برخی گزارشات آمده است که تجویز کلوفیبرات با دوز ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg بصورت single dose به همراه فتوترایی باعث کاهش سریعتر سطح سرمی بیلیروبین و در نتیجه کاهش مدت زمان فتوترایی می گردد (۹,۱۱). کلوفیبرات یکی از مشتقات اسید فیبریک ((fibric acid derivatives (Fibrates)) بوده و عقیده بر این است که این دارو با تحریک <i>glucuronyltransferase</i> باعث تسریع دفع بیلیروبین می گردد (۹,۱۴,۱۵). با توجه به مطالعات محدود انجام شده در این زمینه این مطالعه انجام خواهد شد.
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	تعیین اثر شیر خشت و کلوفیبرات بر زردی نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان بیمارستان قدس قزوین
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- شیر خشت باعث کاهش معنی دار بیلیروبین در مقایسه با گروه شاهد میشود ۲- کلوفیبرات خوراکی باعث کاهش معنی دار

چه موسساتی می‌توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	نوزادان
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	زردی-شیرخشت-کلوفیبرات
روش پژوهش و تکنیک‌های اجرایی	<p>بعد از تصویب طرح توسط شورای اخلاق دانشگاه پروپوزال در IRCT ثبت خواهد شد. قبل از ورود نوزادان به طرح از والدین بیماران رضایت شفائی و کتبی گرفته خواهد شد. نوزادان واجد شرایط بطور تصادفی در یکی از ۳ گروه ۲۰ نفره زیر قرار خواهند گرفت: The control group (A) receives standard care (phototherapy). Experimental group_۱ (B) receives standard care plus Billinaster Drop . Experimental group_۲ (C) receives standard care plus clofibrate . در این مطالعه ۶ ترکیب سه تایی از A,B,C وجود خواهد داشت که نمره از شماره ۱ تا ۶ به آنها تعلق خواهد گرفت. ۱=ABC ۲=BAC ۳=CAB ۴=BCA ۵=CBA ۶=ACB سپس بر اساس جدول اعداد تصادفی اعداد ۱ تا ۶ مشخص شده و ۲۰ عدد انتخاب خواهند شد. در مرحله بعد بلوکها مطابق اعداد در کنار آنها قرار خواهند گرفت که به ترتیب زیر خواهد بود: CAB-BAC-ABC- BAC- BAC-ABC- CAB CAB-BAC-ABC- BAC- BAC-ABC- CAB سپس کارتهایی به ترتیب حروف فوق تهیه و در پاکت های یک رنگ قرارداده خواهد شد. سپس بیماران مراجعه کننده به ترتیب مطابق کارتهای فوق ، وارد گروهها خواهند شد. در این روش ورود افراد به مطالعه بالانس شده می باشد و قابلیت فاش شدن وجود ندارد. راندومیزیشن و blinding توسط فردی خارج از پروژه که در مطالعه دخالتی ندارد انجام خواهد شد. دراین مطالعه بیمارو Data collectors, the laboratory specialist, outcome controllers and data analyst از نوع درمان بکارگرفته شده در نوزادان اطلاعی نخواهند داشت. This study is a Randomized- controlled clinical trial in ۶۰ neonates admitted in Qods hospital, during ۲۰۱۷-۲۰۱۶. Patients recruiting in this study randomly assigned in three groups based on Balanced Block Randomization. We have ۲۰ Blocks (ACB- BCA-CAB-BAC-ABC-CBA) that based on random table (۱-۶) will be arranged. The control group (A) receives standard care (phototherapy) while another experimental group (B) receives standard care plus Billinaster Drop and the other experimental group (C) receives standard care plus clofibrate . در این مطالعه گروه A(گروه کنترل) تحت فتوتراپی intensive تنها و گروه مورد B تحت فتوتراپی intensive به همراه تجویز خوراکی شیرخشت و گروه مورد C تحت فتوتراپی intensive به همراه کلوفیبرات قرار خواهند گرفت. شرایط انجام فتوتراپی intensive برای ۳ گروه یکسان خواهد بود (۱،۹). دستگاه فتوتراپی intensive مورد استفاده مدل Tosan ,ساخت کشور ایران، دارای ۸ لامپ ایی مدل فیلیپس (هر لام ۲۰ W با طول عمر ۲۵۰۰ ساعت و طول موج ۴۲۰-۴۷۰ nm ساخت کشور المان که در ارتفاع ۲۰ سانتیمتری از نوزاد قرار داده خواهد شد) میباشد .برای تجویز شیر خشت از Drop Bilineaster (ساخت کمپانی Sobhan Darou با شماره ساخت Batch No:۱۲۲۸۰۲۳۳۷۸-Rasht industrial city(Rasht, Iran) - با دوز ۳ drop/kg three times a day استفاده خواهد شد. کلوفیبرات با دوز ۳۰ mg/kg بصورت تک دوز (ساخت شرکت داروسازی Zahravi pharmacy Company</p>

شهر تبریز، کشور ایران با Batch No ۲۱۸: و شماره ثبت ۱۲۲۸۰۹۸۵۹۸ بطور خوراکی تجویز خواهد شد) تجویز خواهد شد. فتوترابی بر اساس پروتکل Academy of Pediatrics American برای تمام بیماران در ۳ گروه بعد از بستری شروع شده و وقتی فتوترابی قطع خواهد شد که بیلیروبین به کمتر از ۱۰ mg/dL برسد (۲۴،۵،۹) ساعت بعد از ترخیص جهت کنترل عود زردی و آزمایش بیلیروبین نوزاد ویزیت مجدد خواهد شد. بیلیروبین به روش DCA با دستگاه prestige مدل ۲۴I ساخت ژاپن انجام خواهد شد. گروه از نظر تغییرهای زمینه ای و مداخله گر همسان خواهند شد.

بیلیروبین غیر کونژوگه محصول نهائی کاتابولیسم heme-protein در سیستم رتیکولاندوتلیال می باشد (۱،۲). عوامل مختلفی می توانند باعث هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه گردند که از آن جمله میتوان به افزایش تولید بیلیروبین (مانند بیماری های همولیتیک، پلی سیتی و غیره)، تخریب، کاهش و بلوک فعالیت آنزیم ترانسفراز (به علت ارثی، هیپوکسی داروها و غیره) و کاهش جذب کبدی بیلیروبین (به علت ارثی پره ماچوریتی و غیره) اشاره نمود (۱،۲). اگرچه بیلیروبین خاصیت انتی اکسیدانی دارد ولی افزایش بیلیروبین غیر کونژوگه شدیداً توکسیک بوده و میتواند منجر به صدمات غیر قابل برگشت نرولوژیک گردیده که به آن کرنیکترویس و یا bilirubin encephalopathy گفته میشود (۳-۱). در این عارضه خطرناک عصبی بیلیروبین غیر کونژوگه در basal ganglia and brainstem nuclei رسوب نموده و تعداد زیادی از این بیماران فوت نموده و انهایی که زنده می مانند دچار عوارض شدید عصبی می گردند (۱،۴). لذا تشخیص به موقع و درمان سریع و مناسب هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه بسیار حائز اهمیت است. هدف از درمان هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه جلوگیری از ایجاد کرنیکتروس بدون توجه به علت ایجاد کننده آن میباشد.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

- ۱-۱. Ambalavanan N, Carlo WA. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn In : Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JV, Schor NF. Nelson Textbook of pediatrics, ۲۰th ed, ۲۰۱۶, Phila, Saunders : ۸۷۹-۸۷۱.
۲. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin, s Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant, ۲۰۱۵, Phila, Saunders: ۱۶۷۰-۱۶۱۸.
۳. Mary Lucia P. Gregory, Camilia R. Martin, Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia in: Cloherty JP, Eichenwald Ec, Hansen AR, Stark AR. Manual of neonatal care, yth edition ۲۰۱۲, Lippincott Williams & Wilkins, Phila: ۳۰۴-۳۳۹.
۴. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? Arch Dis Child. ۲۰۱۴; ۹۹(۱۲): ۲۱-۱۱۱۷.
۵. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant ۳۵ or more weeks of gestation. Pediatrics ۲۰۰۴; ۱۱۴(۱): ۳۹۷-۳۱۶.
۶. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol. ۲۰۰۲; ۷(۳): ۹۰-۱۱۱.
- ۷- Azadbakht M, Pishva N, Mohammadi Samani S, Alinejad A. The Effect of Purgative Manna on the Infant Jaundice. Iranian journal of pharmaceutical sciences, ۲۰۰۵: ۱(۲): ۹۵-۱۰۰.
۸. Fallah R, Fallahzadeh MA, Noori-Shadkam M. Evaluation of safety and efficacy of purgative manna (billinaster drop) and

glycerin suppository in icterus of healthy term newborns. Curr Drug Saf. ۲۰۱۴; ۹(۱):۲۹-۳۳. ۹. Habibi M, Mahyar A, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A. The effect of clofibrate on hyperbilirubinemia of term neonates. Acta Med Iran. ۲۰۱۲; ۵۰(۱):۲۱-۵. ۱۰. Xiong T, Chen D, Duan Z, Qu Y, Mu D. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review. Indian Pediatr. ۲۰۱۲; ۴۹(۱):۳۵-۴۱. ۱۱. Fallah R, Islami Z, Lotfi SR. Single dose of ۵۰ mg/kg clofibrate in jaundice of healthy term neonates: randomised clinical trial of efficacy and safety. Indian J Pediatr. ۲۰۱۲; ۷۹(۲):۱۹۴-۷. ۱۲. Amine G. Iranian medicinal plants and traditional drugs, Tehran: Farhang Press, ۱۹۹۱; PP. ۱۴۳-۴. ۱۳. Sheikh Alreiss AS. Ghanoon dar Teb. Translated to Persian by: Shefkandi Abdolrahman. ۴th ed. Tehran: Entesharat Soroush; ۱۹۹۱. p: ۳۱۴. ۱۴. Dennerly PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol ۲۰۰۲; ۷(۲):۱۱۱-۹. ۱۵. Malloy MJ, Kane JP. fibric acid derivatives In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Mac Graw Hill, New York ۲۰۱۲ ۱۲th. ۶۲۸-۶۲۹

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	۱-جامعه مورد مطالعه: نوزادان مبتلا به زردی بستری در بخش نوزادان بیمارستان قدس ۲-نوع مطالعه : Randomized-controlled clinical trial ۳- روش نمونه گیری:نمونه گیری تصادفی $\alpha=0.05$ $\beta=0.9$ $1-\beta=0.9$ $Z_{1-\beta/2}=1.28$ $\beta=0.05$ $1-\alpha=0.95$ $Z_{1-\alpha/2}=1.96$ $\beta=0.1$ $1-\alpha=0.95$ $a=0.95$ (انحراف معیار گروه کنترل) $S_1=2.26$ (انحراف معیار گروه مورد) $S_2=2.05$ میانگین بیلروبین در گروه کنترل (Ref=۹۱۴.۳۶) $(\mu_1=mg/dL)$ میانگین بیلروبین در گروه مورد دریافت کننده شیر خشک $(\mu_2=mg/dL)$ تعداد ۲۰ نفر در هر گروه (مجموعاً ۶۰ نوزاد) بررسی خواهد شد. در صورت داشتن نمونه های کافی اگر لازم شد این تعداد به ۳۰ نفر در هر ۳ گروه افزایش خواهد یافت .

هیپر بیلیروبینمی یکی از بیماریهای شایع نوزادان می باشد. این بیماری در ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان پره ترم در هفته اول تولد دیده میشود. بیماری به دو نوع غیر کونژوگه (indirect hyperbilirubinemia) و کونژوگه (direct hyperbilirubinemia) تقسیم می شود. نوع غیر کونژوگه شایع ترین شکل بیماری بوده و ناشی از افزایش unconjugated, nonpolar, lipid-soluble bilirubin pigment می باشد. بیلیروبین غیر کونژوگه محصول نهائی کاتابولیسم heme-protein در سیستم رتیکولو اندوتلیال می باشد (۱,۲). عوامل مختلفی می توانند باعث هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه گردند که از آن جمله میتوان به افزایش تولید بیلیروبین (مانند بیماری های همولیتیک، پلی سیتمی و غیره)، تخریب، کاهش و بلوک فعالیت آنزیم ترانسفراز (به علت ارثی، هیپوکسی داروها و غیره) و کاهش جذب کبدی بیلیروبین (به علت ارثی پره ماچوریتی و غیره) اشاره نمود (۱,۲). اگرچه بیلیروبین خاصیت انتی اکسیدانی دارد ولی افزایش بیایروبین غیر کونژوگه شدیداً توکسیک بوده و می تواند منجر به صدمات غیر قابل برگشت نرولوژیک گردیده که به آن کرنیکترویس و یا bilirubin encephalopathy گفته میشود (۱-۳). در این عارضه خطرناک عصبی بیلیروبین غیر کونژوگه در basal ganglia and brainstem nuclei رسوب نموده و تعداد زیادی از این بیماران فوت نموده و انهایی که زنده می مانند دچار عوارض شدید عصبی می گردند (۱,۴). لذا درمان سریع و مناسب هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه بسیار حائز اهمیت است. هدف از درمان هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه جلوگیری از ایجاد کرنیکتروس بدون توجه به علت ایجاد کننده آن میباشد. اگرچه فتوتراپی و تعویض خون دو روش اصلی درمان هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه میباشد ولی این دو اقدام بدون عارضه نمی باشند. تعویض خون وقتی انجام میشود که فتوتراپی قادر به کاهش بیایروبین سرم نباشد. راهنمای فتوتراپی و تعویض خون ((Guidelines for phototherapy and exchange transfusion توسط Academy of Pediatrics American مشخص شده است (۵). برای فتوتراپی از نورهای مختلف استفاده میشود و حداکثر جذب نور توسط بیلیروبین در ۴۷۰-۴۲۰ nm) (blue range) میباشد. از عوارض فتوتراپی میتوان به اسهال، راش جلدی، راش پورپوریک به همراه پورفیرینمی گذرا (purpuric rash) (associated with transient porphyrinemia)، گرمزدگی (overheating)، کم آبی و bronze baby syndrome اشاره نمود. موقع فتوتراپی برای جلوگیری از آسیب قرنیه باید چشم ها پوشانده شده و درجه حرارت بطور مداوم کنترل شود. در ضمن مراقبت از احتمال bulb breakage و اندازه گیری مستقیم میزان تشعشع الزامی است (۱,۲). با توجه به این موارد همواره ارائه راه حلی در جهت کاهش زمان فتوتراپی و یا تعیین جانشینی برای آن مد نظر بوده است. در برخی گزارشات آمده است که استفاده از برخی درمان های کمکی به همراه فتوتراپی میتواند به کاهش مدت زمان فتوتراپی و کاهش عوارض آن کمک نماید (۶-۱۱). از این موارد میتوان به درمان های سنتی (Traditional medicine) مانند شیر خشک (Purgative meinna) و استفاده از دارو ها مانند کلوفیبرات اشاره نمود (۷-۱۱). در مطالعه فلاح و همکاران آمده است که استفاده از شیرخشک (Purgative meinna) به همراه فتوتراپی باعث کاهش هرچه بیشتر بیلیروبین در مقایسه با فتوتراپی تنها میگردد (۸). شیرخشک (Purgative meinna) در طب سنتی ایرانی به عنوان یک ملین، ضد صفرا و تونیک برای کبد مصرف شده و رنگ سفید مایل به زرد و طعم شیرین دارد. این ماده از گیاهان جنس Cotoneaster spp از خانواده Rosaceae گرفته میشود (۸,۹,۱۲-۱۳). در برخی گزارشات آمده است که تجویز کلوفیبرات با دوز ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg بصورت single dose به همراه فتوتراپی باعث کاهش سریعتر سطح سرمی بیلیروبین و در نتیجه کاهش مدت زمان فتوتراپی می گردد (۹,۱۱). کلوفیبرات یکی از مشتقات اسید فیبریک (Fibrates) (fibric acid derivatives) بوده و عقیده بر این است که این دارو با تحریک glucuronyltransferase باعث تسریع دفع بیلیروبین می گردد (۹,۱۴,۱۵). با توجه به مطالعات محدود انجام شده در این زمینه این مطالعه انجام خواهد شد. بازنگری متون: ۱- به رسوب بیلیروبین در پوست و مخاط ها زردی گویند (رفرانس ۱). بیلیروبین به دو شکل غیر مستقیم و مستقیم وجود دارد. کمی از هر کدام از این بیلیروبین ها به البومین باند میشوند. بیلیروبین غیر مستقیم غیر قطبی و محلول در چربی بوده و در نتیجه شکسته شدن هموگلوبین با دخالت آنزیم های مختلف مانند هم اکسیژناز و

بیلی وردین رداکتاز در دستگاه رتیگولاندوتلیال ایجاد می گردد. در مقابل بیلیروبین مستقیم قطعی و محلول در آب بوده و بدنال کونژگاسیون بیلیروبین غیر مستقیم توسط انزیم گلوکونوئیل ترانسفراز (UDP) در کبد ایجاد می شود. افزایش بیلیروبین بیش از ۲۵ تا ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر شانس رسوب بیلیروبین غیر مستقیم را در مغز افزایش داده و منجر به عوارض خطرناک مغزی شده که تحت عنوان انسفالوپاتی حاد ناشی از بیلیروبین ویا کرنیکتروس گفته می شود . میزان تولید بیلیروبین در روز اول تولد ۶ تا ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می باشد. این میزان از روز دوم به بعد سریعاً کاهش می یابد. علت این افزایش تولید سه عامل ۱- تخریب گلبول های قرمز با طول عمر کم ۲- افزایش چرخش سائیکروم و ۳- افزایش جذب بیلیروبین از روده به خاطر افزایش گردش داخل کبد است. بیلیروبین غیرمستقیم حاصل از این واکنش ها به البومین متصل شده و به کبد منتقل می شود. در سطح پلاسما و سلول های کبدی یک حامل غشائی کبدی به نام بیلی ترانس لوکیس (bilitranslocase) بیلیروبین را به یک پروتئین باند کننده سیتوسولیک به نام لیگادین یا پروتئین وای (Y protein) یا گلوتاتیون اس ترانسفراز (glutathione S-transferase) منتقل می نماید. این عمل مانع برگشت و جذب مجدد بیلیروبین به پلاسما می گردد. سپس بیلیروبین غیرمستقیم در کبد توسط اوریدین دی فسفوگلوکونوئیت گلوکونوئیل ترانسفراز (UGT) به بیلیروبین دی گلوکونوئید و به مقدار کمتر به بیلیروبین منوگلوکونوئید تبدیل شده واز طریق صفرا دفع می گردد(۴). میزان طبیعی بیلیروبین سرم در بالغین کمتر از ۱ میلی گرم در دسی لیتر می باشد. علائم بالینی زردی وقتی ظاهر میشود که میزان بیلیروبین سرم در بالغین بیش از ۲ میلی گرم در دسی لیتر و در نوزادان بیش از ۷ میلی گرم در دسی لیتر باشد. تقریباً ۸۵٪ نوزادان رسیده (ترم) و اغلب نوزادان نارس (پره ماچور) دچار زردی بالینی می شوند. ۱/۶٪ نوزادان سالم رسیده (ترم) دارای بیلیروبین سرم به بیش از ۹/۱۲ میلی گرم در دسی لیتر و ۳٪ نوزادان رسیده (ترم) دارای بیلیروبین سرم به بیش از ۱۵ میلی گرو در دسی لیتر می باشند. شایعترین نوع زردی در دوره نوزادی هیپربیلیروبینمی غیرمستقیم است. در این نوع زردی افزایش بیلیروبین عمدتاً از نوع غیر مستقیم (غیر کونژوگه) بوده و میزان بیلیروبین مستقیم در حد طبیعی است . زردی ها به ۲ نوع عمده طبقه بندی می شوند: ۱- زردی با ارجحیت بیلیروبین غیرمستقیم (هیپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه) ۲- زردی با ارجحیت بیلیروبین مستقیم (هیپر بیلیروبینمی کونژوگه) . در صورت وجود هر کدام از موارد زیر بایستی علت زردی بررسی شود (زردی های پاتولوژیک): ۱- زردی ایجاد شده در ۳۶-۲۴ ساعت اول تولد ۲- افزایش بیلیروبین بیش از ۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت ۳- بیلیروبین سرم بیش از ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر در نوزاد رسیده (ترم) (بخصوص وقتی عوامل خطر وجود نداشته باشد) و یا ۱۴-۱۰ میلی گرم در نوزاد پره ترم ۴- زردی که بیش از ۱۴-۱۰ روز طول بکشد ۵- بیلیروبین مستقیم بیش از ۲ میلی گرم در دسی لیتر در هر زمان ۶- افزایش بیلیروبین بیش از ۲/۰ میلی گرم در دسی لیتر در ساعت ۷- سایر عواملی که احتمال زردی غیر فیزیولوژیک را می دهد مانند سابقه فامیلی بیماری همولیتیک، رنگ پریدگی (pallor)، هپاتومگالی، اسپلنومگالی، عدم پاسخ به درمان به فتوتراپی، استفراغ، سستی (لتارژی)، خوب شیر نخوردن، از دست دادن وزن زیاد، پنه، برادیکاردی، علایم حیاتی غیر طبیعی مانند هیپوترمی، مدفوع بی رنگ، ادرار پر رنگ حاوی بیلیروبین، برادیکاردی و علائم کرنیکتروس. کرنیکتروس: کرنیکتروس یا انسفالوپاتی ناشی از بیلیروبین یک ضایعه عصبی ناشی از رسوب بیلیروبین غیر مستقیم در گانگلیون بازال و هسته های مغزی است. عوامل مختلفی در ایجاد بیماری نقش دارند که از ان جمله میتوان به میزان بیلیروبین غیر مستقیم، میزان اتصال به البومین و مقدار بیلیروبین غیر اتصال به البومین اشاره نمود. معمولاً کرنیکتروس در مقدار بیلیروبین بیش از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر اتفاق می افتد. هرچه نوزاد نارس تر باشد شانس کرنیکتروس بیشتر است. از نظر آسیب شناسی ۳۰٪ شیرخواران با بیماری همولیتیک درمان نشده و با بیلیروبین بیش از ۳۰-۲۵ میلی گرم در دسی لیتر دچار کرنیکتروس می شوند. معمولاً ۸۰٪ ان هائی که علائم عصبی شدید دارند فوت می کنند و مابقی که زنده می مانند دارای عوارض شدید بیماری مانند کره اتنوز می گردند. علائم بیماری بسته به حاد و یا مزمن بودن بیماری بستگی دارد. علائم حاد : - مرحله اول (۲-۱۰ روز اول): خوب شیر نخوردن، استوپور، هیپوتونی، تشنج -مرحاه دوم (نیمه هفته اول): هیپرتونی، اوپستوتونوس، رتوکولیس تب -مرحله سوم (بعد از یک هفته): هیپرتونی علائم مزمن : (سال اول): هیپوتونی، تشدید رفلکس های تاندونی، تاخیر رشد حرکتی بعد از یکسال : حرکات غیر طبیعی مانند کره اتنوز، ترمور، کری

حسی عصبی تعداددزیدادی از بیماران با تظاهرات نرولوژیک شدید فوت می نمایند. در مطالعه Weng و همکاران که بر روی ۸۳ نوزاد مبتلا به ناسازگاری گروه های خونی انجام شده است نشان داده است که تظاهرات بالینی انسفالوپاتی ناشی از بیلیروبین شامل اپنه (۴/۲٪)، تاکی پنه (۶٪)، تب (۲/۱٪)، بیقراری (۴/۲٪)، لتارژی (۸/۴٪)، تشنج (۲/۱٪)، و خوب شیر نخوردن (۳/۱۹٪) بوده است (۱۸). در مطالعه راسل و همکاران آمده است که از ۴۲۶ نوزاد مبتلا به زردی ۱/۲٪ مبتلا به کرنیکتروس شده اند (۱۹). بهترین را پیشگیری از کرنیکتروس شناسائی زردی های پاتولوژیک می باشد. وجود علائم بالینی کرنیکتروس بدون توجه به میزان سطح سرمی بیلیروبین اندیکاسیون تعویض خون دارد (رفرانس ۱ تا ۳). ۲- راهنمای تعویض خون و فتوترپی در جدول زیر آمده است (رفرانس ۵). ۳- در مطالعه فلاح و همکاران که بر روی ۹۰ نوزاد با بیلیروبین پلاسما بین ۲۰-۱۵ میلی گرم در دسی لیتر در ۳ گروه درمانی متفاوت: گروه A فقط فتوترپی، گروه B شیرخشت و فتوترپی و گروه G شیاف گلیسیرین و فتوترپی انجام شد نشان داد که بعد از ۴۸ ساعت ۵۰٪ گروه A و ۳/۷۳٪ گروه B و ۷/۸۶٪ گروه G بیلیروبین کمتر از ۱۴ داشتند. این نویسندگان نتیجه گرفته اند که میتوان شیر خشت و شیاف گلیسیرین را بودن خطر برای درمان زردی نوزادی بکارگرفت (رفرانس ۹). ۴- درمقاله XIONG و همکاران آمده است که در بررسی ۱۳ مطالعه کلینیکال تراپال که بر روی ۸۶۷ نوزاد مبتلا به زردی (ترم و پره ترم) انجام شده است نشان داده است که تک دوز کلوفیبرات باعث کاهش بیلیروبین، کاهش نیاز به فتوترپی و کاهش مدت زمان فتوترپی میگردد. این موضوع بخصوص برای نوزادان ترم و پره ترمی که همولیز ندارند بسیار کار آمد تر بوده است. این نویسندگان توصیه به انجام کار آزمائی های بیشتر در این زمینه شده اند (رفرانس ۱۰).



منابع

- 1- Ambalavanan N, Carlo WA. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn In : Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JV, Schor NF. Nelson Textbook of pediatrics, 20th ed, 2016, Phila, Saunders :871-879.
- 2- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff-2 AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin, s Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant, 2015, Phila, Saunders:1618-1670.
- 3- Mary Lucia P. Gregory, Camilia R. Martin, Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia in: Cloherty JP, Eichenwald Ec, Hansen AR, Stark AR. Manual of neonatal care, 7th edition 2012, Lippincott Williams & Wilkins, Phila:304-339.
- 4- Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in-low-income and middle-income countries? Arch Dis Child. 2014 ;99(12):1117-21.
- 5- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004 ;114(1):297-316.
- 6- Dennerly PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol. 2002-6 ;7(2):111-9.
- 7- Habibi M, Mahyar A, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A. The effect of clofibrate on hyperbilirubinemia of

- .term neonates. Acta Med Iran. 2012; 50(1):21-5
- Azadbakht M, Pishva N, Mohammadi Samani S, Alinejad A. The Effect of Purgative Manna on the Infant -8
Jaundice. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005: 1(2): 95-100
- Fallah R, Fallahzadeh MA, Noori-Shadkam M. Evaluation of safety and efficacy of purgative manna -9
(billinaster drop) and glycerin suppository in icterus of healthy term newborns. Curr Drug Saf. 2014 ;9(1):29-
.33
- Aoshima N, Fujie Y, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R. Glucose induces intestinal human UDP--10
.glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 to prevent neonatal hyperbilirubinemia. Sci Rep. 2014 11;4:6343
- .Amine G. Iranian medicinal plants and traditional drugs , Tehran: Farhang Press, 1991; PP. 143 – 4 -11
- Sheikh Alreiss AS. Ghanoon dar Teb. Translated to Persian by: Shefkandi Abdolrahman. 4th ed. Tehran: -12
.Entesharat Soroush; 1991. p: 314
-